Die Prothrombinzeit während Schwangerschaft Geburt und Wochenbett

Aus der Universitätsfrauenklinik, Bern
Direktor: Prof. Dr. Hans Guggisberg

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

VIOLETTE BOEHRINGER-SCHERB
von Muri bei Bern

Hofmann'sche Buchdruckerei Felix Kreis
Stuttgart 1943

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. H. Guggisberg von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 15. Juli 1942.

Der Dekan der Med. Fakultät:

i. V. Bluntschli

Prodekan

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Nicht einzeln im Buchhandel käuflich

Sonderabdruck aus „Zeitschrift für Geburtshülfe und Gynäkologie“
125. Band, 2. Heft, 1943
Herausgegeben von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. W. STOECKEL in Berlin
Verlag von Ferdinand Enke in Stuttgart

Aus der Universitäts-Frauenklinik Bern
(Direktor: Prof. Dr. H. Guggisberg)

Die Prothrombinzeit während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett

Von **Violette Boehringer-Scherb**

Mit 4 Textabbildungen und 4 Tabellen

Einleitung

Die Entdeckung des antihämorrhagisch wirksamen Vitamins K hat zu neuen Gesichtspunkten in der Blutgerinnungslehre geführt. Eine Methode zur Erfassung von K-Avitaminosen besteht in der Bestimmung der Prothrombinzeit, die eine unter bestimmten Versuchsanordnungen resultierende Blutgerinnungszeit darstellt. Zu ihrem Verständnis sei kurz auf die heute allgemein anerkannte, von Alex. Schmidt, Hammarsten, Arthus, Pekelharing begründete klassische Gerinnungslehre eingegangen. Nach ihr verläuft die Blutgerinnung in 2 Phasen: In der ersten entsteht aus Prothrombin, Thrombokinase und Kalziumionen das Thrombin, welches in der zweiten Phase das Fibrinogen in Fibrin umwandelt. Natur und Entstehungsweise der vier klassischen Gerinnungsfaktoren (Prothrombin, Thrombokinase, Kalzium und Fibrinogen) sind erst zum Teil aufgeklärt. Das Prothrombin gehört jedenfalls zu den Eiweißkörpern. Seegers hält es für ein Eiweiß mit einem Schwefel- und einem Kohlehydratbestandteil. Die normale Konzentration im Blut beträgt nach Smith 35 mg%. Die Hauptbildungsstätte ist die Leber, wie Versuche an hepatektomierten Hunden (Andrus et al.) gezeigt haben. Nach Drinker soll auch etwas Prothrombin im Knochenmark gebildet werden. Die Thrombokinase ist nach Cohen und Chargaff eine Eiweißverbindung, die mit Phospholipoiden gekoppelt ist und noch Nukleinsäure enthält. Im allgemeinen wird sie als ein Ferment angesehen und soll beim Zerfall von Thrombozyten und bei Gewebsschädigung frei werden. Nach Lenggenhager kommt sie in einer Vorstufe, die er Prothrombokinin nennt, im Plasma vor. Er bestreitet ihren Fermentcharakter.

Die biologische Bedeutung des Kalziums ist allgemein bekannt. Das Fibrinogen ist ein Globulin, welches zur Hauptsache in der Leber entsteht (Mann und Magath).

In der vorliegenden Arbeit befassen wir uns vor allem mit dem Prothrombin. Seine Verminderung führt zu Gerinnungsverzögerung, was hämorrhagische Diathesen zur Folge haben kann. Ob Prothrombin in normaler Weise

vorhanden ist, bestimmt man mit Hilfe der Prothrombinzeit. Je länger sie ist, um so geringer ist der Prothrombingehalt im Blute. Die Prothrombinzeit (der Begriff stammt von Quick [1]) ist diejenige Gerinnungszeit des Bluts, die man erhält, wenn man Oxalatblut oder -plasma mit einen Überschuß von Thrombokinase und Kalzium versetzt. Durch Zugabe von Thrombokinase und Kalzium im Überschuß schaltet man von den vier klassischen Gerinnungsfaktoren zwei aus der Betrachtung aus, die bei der Spontangerinnung variabel sein können. Es bleiben das Fibrinogen und das Prothrombin veränderlich. Fibrinogen darf aber praktisch als konstant angenommen werden[1]). Afibrinogenämie und Fibrinopenie sind sehr seltene Krankheiten (Glanzmann et al.). Außerdem beeinflussen geringe Veränderungen im Fibrinogengehalt die Gerinnungszeit kaum, da die zweite Phase der Gerinnung, die Fibrinbildung, gegenüber der ersten, der Thrombinbildung sehr kurz ist[2]).

Das Prothrombin wird durch die Leberzelle nur bei Anwesenheit des fettlöslichen Vitamins K gebildet, weshalb die Prothrombinzeit zur Feststellung von K-Mangelzuständen herangezogen wird.

Solche K-Avitaminosen entstehen durch Fettresorptionsstörungen oder ungenügende Bildung des Vitamins durch die Darmflora (es wird hauptsächlich durch Bacterium coli synthetisiert), wie es im sterilen Darm des Neugeborenen vorkommt. Beim gesunden Erwachsenen gibt es eine eigentliche Ingestions-K-Avitaminose anscheinend nicht, weil die Darmflora das Vitamin immer in genügender Menge aufbaut (Almquist). Wie das Vitamin K bei der Prothrombinsynthese wirkt, ist nicht bekannt, jedenfalls ist es kein Baustein des Prothrombins (Dam). Aber nicht allein ein Vitamin-K-Mangel erzeugt ein Defizit an Prothrombin im Blute und somit eine Verlängerung der Prothrombinzeit, auch Leberparenchymschädigungen führen zu mangelhafter Prothrombinsynthese. Damit kommt die entscheidende Bedeutung der Leber für den Prothrombinspiegel zum Ausdruck. Eine verlängerte Prothrombinzeit kann sowohl auf Vitamin-K-Mangel wie auf Leberschädigung oder einer Kombination beider Möglichkeiten beruhen.

Hypoprothrombinämien, die sich in extremen Fällen als hämorrhagische Diathesen äußern können, sind bis jetzt bei folgenden Krankheiten gefunden worden:

1. Bei den sog. Resorptions-K-Avitaminosen, zu denen der mechanische Stauungsikterus, Gallenfisteln, Hertersche Krankheit, Sprue (Koller) und gewisse chronische Darmstörungen (Abbott und Holden) gehören. Es handelt sich bei diesen um eine Störung der Fettresorption.

---

[1]) Vereinzelte eigene Kontrolluntersuchungen auf Fibrinogen durch Hitzekoagulation bei 56° C und Ausflockung mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung ergaben immer normale Werte.

[2]) Die klassische Gerinnungslehre berücksichtigt in keiner Weise gerinnungshemmende Stoffe, die Antithrombine (z. B. das Howellsche Heparin). Nach Quick (2) lassen sich im normalen Blut keine Antithrombine nachweisen.

2. Bei Leberparenchymerkrankungen wie Icterus catarrhalis, Leberzirrhosen, akuter Leberatrophie. Je nach dem Grade der Leberstörung bewirkt Vitamin K keine oder nur mangelhafte Verkürzung der Gerinnungszeit, weil hier die das Prothrombin bildende Zelle selbst geschädigt ist (Koller, S. 78 ff.).

3. Bei der transitorischen Hämophilie der Neugeborenen (Brinkhous, Smith und Warner). Der schon physiologischerweise bei der Geburt bestehende Mangel an Prothrombin vermehrt sich in den ersten Lebenstagen (Fiechter; Koller und Fiechter), was sowohl auf ein noch nicht genügendes Funktionieren der Leber (mangelhafte Prothrombinsynthese, ungenügende Gallensekretion) wie auch auf ein Defizit an Vitamin K zurückgeführt wird. Beim Neugeborenen muß sich die das Vitamin K synthetisierende Darmflora erst bilden.

Neuerdings wurde bei schwerer Tuberkulose Hypoprothrombinämie beobachtet (Sheely). Diese läßt sich möglicherweise als leichter Leberschaden deuten.

In dieser Arbeit wurde das Verhalten der Prothrombinzeit während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett untersucht. Von den vier klassischen Gerinnungsfaktoren wird also nur das Prothrombin berücksichtigt. Die Beziehungen der drei andern zur Schwangerschaft wurden zum Teil schon von andern Autoren abgeklärt. So wurde das Fibrinogen in der Gravidität vermehrt gefunden (Hasse; Dienst; Kaboth; Kraut; Landsberg). Die von verschiedenen Autoren (Zusammenfassung: siehe Heubner) gemachten, sich zum Teil widersprechenden Angaben über die Schwankungen des Blutkalziumspiegels in der Schwangerschaft spielen für das Gerinnungsproblem keine Rolle, weil auch bei starken Hypokalzämien wie bei der Tetanie immer noch genügend Kalziumionen für den normalen Ablauf der Gerinnung vorhanden sind (Koller, S. 137). Über das Verhalten der Thrombokinase in der Schwangerschaft liegen bis jetzt keine Untersuchungen vor.

Die Schwangerschaft als physiologische Höchstleistung des weiblichen Körpers beansprucht ganz besonders die Organe des Stoffwechsels, in dessen Zentrum die Leber steht. Schwangerschaftsveränderungen der Leber könnten sich in Schwankungen des Prothrombinspiegels des Bluts äußern. Nach Blot und Tarnier soll das Gleichgewicht der Leberfunktionen in jeder Schwangerschaft gestört sein. Hofbauer schuf sogar den Begriff der Schwangerschaftsleber. Die von ihm gefundenen Fetteinlagerungen in den zentralen Zellen der Leberazini werden jetzt aber allgemein als Folge der Ernährung gedeutet (Guggisberg)[1]). Wenn es auch keine für die normale Gravidität typischen pathologisch-anatomischen Leberveränderungen

[1]) Möglicherweise stehen sie auch in Beziehung zu der Fettspeicherung in der Leber, die K. v. Pallos durch östrogene Substanzen im Tierversuch erzeugen konnte. Mann hat sie auch nach Darreichung von Hypophysenvorderlappenhormon beobachtet.

gibt, so muß man doch mit gewaltigen funktionellen Umstellungen als Antwort auf den erweiterten Aufgabenkreis der Leber rechnen. Es ist zu vermuten, daß mit diesen funktionellen Veränderungen Umstimmungen im kolloidalen Charakter der Zelleiweißstoffe einhergehen. Für die Bluteiweißkörper hat man solche schon lange nachgewiesen in Form von Verschiebungen nach der grobdispersen Seite durch Zunahme der Globuline und als Steigerung der Labilitätsreaktionen des Serums in der Schwangerschaft (Guggisberg). Mikroskopisch sind solche feinsten Veränderungen natürlich nicht faßbar. Erst bei gewissen pathologisch verlaufenden Schwangerschaften werden sie manifest. Pathologisch-anatomisch ist bei den Schwangerschaftstoxikosen vorwiegend die Leber betroffen.

Es ist die Aufgabe dieser Arbeit, die Prothrombinzeit vor allem während der normalen Schwangerschaft zu untersuchen. Daneben wurden auch bei einigen pathologisch verlaufenden Fällen Messungen durchgeführt. Von Thordarson liegen aus neuester Zeit Untersuchungen über Prothrombin in der normalen Schwangerschaft vor, deren Ergebnisse im großen und ganzen mit den unsrigen übereinstimmen. Von amerikanischen Autoren (Norris und Rush, Javert und Moore, Fitzgerald und Webster) wurde die Prothrombinzeit vorwiegend an Gebärenden und Neugeborenen bestimmt. Wie auch Koller machen sie auf den auffallenden Unterschied zwischen den Prothrombinzeiten von Mutter und Kind bei der Geburt aufmerksam. Nach Fitzgerald und Webster, van Creveld und andern steigern Vitamin-K-Gaben an die Mutter kurz vor der Geburt den Prothrombinspiegel im Nabelschnurblut. Sie schlossen daraus, daß Vitamin K wahrscheinlich von der Mutter auf das Kind übergehe. Für uns erhebt sich die Frage, ob auch der Eiweißkörper Prothrombin vom mütterlichen Kreislauf in den fötalen übertreten könne. Um sie zu beantworten, wurde die Prothrombinzeit im Blute von Nabelarterie und Nabelvene gleichzeitig untersucht und auf eventuelle Unterschiede geachtet.

Methodik

Von Dam und Glavind, Warner, Brinkhous und Smith und von Quick (1) wurden Methoden zur Bestimmung der Blutgerinnungszeit ausgearbeitet, aus denen man auf den Gehalt des Bluts an Prothrombin schließen kann. Für serienweise klinische Untersuchungen sind die beiden erstgenannten zu kompliziert. Es wurde daher in dieser Arbeit unter Vornahme einiger Modifikationen die Methode von Quick verwendet, die er die Bestimmung der Prothrombinzeit nennt. Sie verläuft folgendermaßen: Von 10 ccm Oxalatblut (im Verhältnis 1 : 10) wird durch Zentrifugieren Plasma gewonnen, 0,1 ccm dieses Plasmas werden mit 0,1 ccm Thrombokinaselösung (gewonnen aus Kaninchenhirn) versetzt, und darauf 0,1 ccm einer mol/40 $CaCl_2 . 6 H_2O$-Lösung beigegeben. Die Zeitspanne vom Moment

an, wo das Kalzium mit der Plasma-Thrombokinaselösung in Berührung kommt, bis zum Eintritt der Gerinnung wird mit der Stoppuhr gemessen. Die drei Flüssigkeiten werden mit einem Platindraht, an dem sich auch der erste Fibrinklumpen bildet, durcheinandergerührt. Von großer Wichtigkeit ist das Konstanthalten der Temperatur, da die Gerinnungszeit sehr stark von ihr abhängt. Lösungen und Reagensröhrchen werden daher in einem Wasserbad von 38° C gehalten.

Von Fiechter (zit. nach Koller) wurde, auf die Quicksche Methode aufbauend, eine Mikromethode speziell zur Untersuchung Neugeborener ausgearbeitet, die auch für Serienuntersuchungen Verwendung findet. 0,15 ccm Blut wird durch Schnepperstich gewonnen und in einer besonders geeichten Pipette mit Oxalat 1 : 10 vermischt. Bei diesem Verfahren ist aber die Gefahr vorhanden, daß bei etwas langsamem Hervorsickern des Bluts die Spontangerinnung schon beginnt, bevor das Blut in der Pipette mit Oxalat in Berührung kommt, besonders wenn beim Herauspressen des Bluts viel Gewebsthrombokinase mitkommt. Nach der Fiechterschen Methode wird die Prothrombinzeit nicht im Plasma, sondern im Gesamtblut untersucht. Man findet dabei etwas längere Werte, jedoch ist der Gerinnungspunkt leichter zu bestimmen. Für vergleichende Untersuchungen spielen etwas längere Prothrombinzeiten keine Rolle.

In dieser Arbeit wurde die Prothrombinzeit nach der Quickschen Methode bestimmt, wobei aber statt Plasma Gesamtblut (nach Fiechter) verwendet wurde. Dieses gewann man durch Venenpunktion. Die Thrombokinase wurde aus einem Trockenpräparat[1]) mit Kochsalzlösung angesetzt. Mehrere Bestimmungen mit dem gleichen Blut dürfen mit unserer Methode um nicht mehr als eine halbe bis höchstens ganze Sekunde differieren.

Untersuchungen

Im ganzen wurden die Bestimmungen an 160 Patientinnen durchgeführt. Daneben wurden zur Kontrolle als normal anzusehende Frauen außerhalb der Gravidität untersucht. In jeder Blutprobe bestimmte man die Prothrombinzeit mindestens zweimal. Hier werden die Mittelwerte daraus angegeben.

I. Untersuchungen an Normalen

Im Verlaufe der Hauptuntersuchungen wurden an 17 Frauen ungleichen Alters an verschiedenen Daten Bestimmungen vorgenommen. Die Messungen wurden ohne Rücksicht auf Menstruationszyklus und Tageszeiten

[1]) Die Thrombokinase wurde von der Firma Hoffmann-Laroche in Form eines Trockenpräparats freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Sie wird mit physiologischer Kochsalzlösung angesetzt. Wenn man die Herstellungsvorschriften genau einhält, so entsteht eine Thrombokinase, die jedesmal dieselbe Wirksamkeit haben soll. Einmal angesetzt, gibt sie während ca. 8 Tagen konstante Werte.

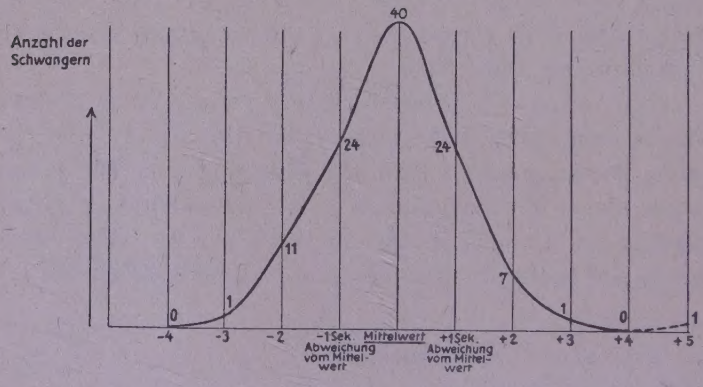
durchgeführt. Hause und Tocantins hatten keine Veränderungen der Prothrombinzeit, die vom Zyklus abhängig gewesen wäre, feststellen können. Ebenso hatten Tanturi und Banfi und Koller (S. 53) keine Abhängigkeit der Prothrombinzeit von Tageszeiten und Nahrungsaufnahme gefunden.

Der mittlere Wert aus den Prothrombinzeiten aller untersuchten normalen Frauen beträgt nach unserer Methode 17,65 Sekunden. Der längste Einzelwert war 19,25 Sekunden, der kürzeste 16,25. Bei einer Prothrombinzeit um 17,65 Sekunden ist der Gehalt an Prothrombin im Blut normal. Die meisten Autoren setzen ihn gleich 100%. Der prozentuale Prothrombingehalt wird nach Koller durch Herstellung einer Verdünnungsreihe des Bluts gefunden (Näheres s. Koller, S. 42).

II. Untersuchungen in der Schwangerschaft

Die Werte wurden für jeden Schwangerschaftsmonat zusammengestellt. Die Einteilung der Schwangerschaft wurde in Kalendermonaten vorgenom-

Abb. 1



men, wobei der Konzeptionstermin nach der geltenden Berechnung 14 Tage nach der letzten Periode angesetzt wurde. Es wurden nur gesunde Patientinnen oder solche mit leichten Genitalblutungen und abgeheilten Schwangerschaftsstörungen zur Untersuchung herangezogen.

Wenn man Tabelle 1 betrachtet, so sieht man, daß die Prothrombinzeiten der einzelnen Patientinnen zum Teil nach der einen oder andern Seite vom Mittelwert abweichen. Abb. 1 stellt die Variationskurve für die Prothrombinzeiten aller in den verschiedenen Schwangerschaftsmonaten untersuchten Patientinnen dar. Der höchste Punkt der Kurve stellt die Anzahl der Schwangern vor, deren Prothrombinzeiten von dem zu ihrem Schwangerschaftsmonat gehörenden Mittelwert um nicht mehr als eine halbe Sekunde abweichen. Die übrigen Punkte ergeben sich aus noch größern Zeitdifferenzen. Aus der Symmetrie der Kurve sieht man, daß die Abweichungen nach beiden Seiten ungefähr gleich groß sind. Es sind keine

Tabelle 1

1. und 2. Monat				3. Monat				4. Monat				5. Monat				6. Monat				7. Monat				8. Monat				9. Monat			
Alter	Geb.zahl	Prothrombinzeit in Sek.	Hgl. in %	Alter	Geb.zahl	Prothrombinzeit in Sek.	Hgl. in %	Alter	Geb.zahl	Prothrombinzeit in Sek.	Hgl. in %	Alter	Geb.zahl	Prothrombinzeit in Sek.	Hgl. in %	Alter	Geb.zahl	Prothrombinzeit in Sek.	Hgl. in %	Alter	Geb.zahl	Prothrombinzeit in Sek.	Hgl. in %	Alter	Geb.zahl	Prothrombinzeit in Sek.	Hgl. in %	Alter	Geb.zahl	Prothrombinzeit in Sek.	Hgl. in %
37	4.	16		35	3.	17		24	2.	18,25	77	35	3.	15		21	1.	14,25		29	1.	14,5		23	1.	15	94	27	1.	15,5	
28	1.	19	87	28	1.	17,25		22	1.	16,75		27	1.	15	80	29	2.	16,25		22	1.	16,75		21	1.	17		21	1.	16	85
33	4.	17,5		27	2.	15,625	81	42	1.	15,25		23	1.	16,666	75	31	2.	16,75		28	2.	15,25		25	1.	17,75		42	4.	15,75	
34	3.	17		25	1.	17,75		19	1.	16,375	75	37	2.	16,25	77	26	2.	17,25		29	7.	18		30	2.	16,75		17	1.	16,11	83
22	1.	17		33	4.	15,25		35	3.	15	80	41	1.	15		34	1.	17,25		24	2.	14,75		15	1.	16,75	85	34	1.	14	76
42	1.	20	80	29	2.	17,75		21	1.	16		29	4.	16,166	77	31	2.	16,25	85	35	2.	16,5		20	1.	15,75		25	1.	14,875	
36	2.	18	100	29	1.	15,5	74	18	1.	16	96	31	1.	18,5	90	28	1.	15,875		35	2.	17,75	87	30	2.	16,25		22	1.	17	
29	2.	17,25	105	19	1.	17,5	80					25	2.	16,25	89	17	1.	16,75		25	1.	17,25		26	2.	16		23	1.	16,25	
28	3.	15,25	74	21	2.	20										35	3.	14,375		27	2.	16,75		26	2.	15,75		24	1.	16,75	
39	5.	18,5		33	5.	15,5	86									31	4.	17,5		23	1.	14,875		22	1.	15,125		19	1.	16	
30	1.	15,5	108	26	1.	16,5										27	2.	14,75		30	2.	13,75		21	1.	12,5		38	3.	16,75	
37	4.	17,5	87	22	2.	22	77									38	1.	15		26	1.	15,25		30	1.	15,25		20	1.	15	
26	1.	20														30	2.	15,75										15	1.	16,25	
23	1.	18,75	100																									21	1.	15,625	
20	2.	16,5																										19	1.	15,75	94
22	1.	17,5																										25	1.	16,25	
27	1.	17,25																										29	4.	15,25	
																												28	2.	15,75	
																												23	2.	16,33	
																												34	6.	15,75	
																												30	8.	14,375	
																												36	1.	15,75	
																												29	2.	14,666	85
																												22	1.	15,25	
																												23	2.	16,125	82
																												27	4.	14,666	
																												38	1.	15,5	
																												37	2.	16	
Mittelwert:		17,56				17,3				16,23				16,10				16,0				15,94				15,82				15,68	

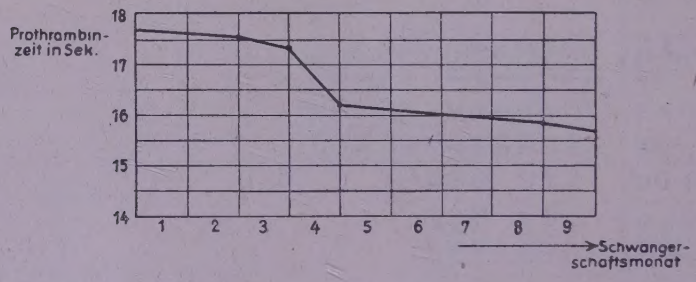
extremen Schwankungen in der normalen Schwangerschaft zu finden. Wo solche auftreten, muß man mit einer krankhaften Störung rechnen.

Um einen brauchbaren Mittelwert zu erhalten, muß man immer eine Reihe von Patienten untersuchen. Auch bei der Aufstellung des Normalwertes genügt die Prüfung einer einzigen, anscheinend gesunden Person nicht, da bei den Gesunden dieselben Abweichungen vorhanden sind.

In Abb. 2 sind die Mittelwerte aus den Prothrombinzeiten der einzelnen Schwangerschaftsmonate graphisch dargestellt. Es zeigt sich, daß im Verlaufe der Gravidität die Prothrombinzeit ununterbrochen sinkt. Besonders zu beachten ist der sprungweise Abfall im 4. Monat, der bemerkenswerterweise gerade in die Zeit der Plazentation fällt.

Aus der Verkürzung der Prothrombinzeit muß man schließen, daß das Prothrombin in der Schwangerschaft vermehrt im Blute vorhanden ist. Als Ursache dieser Hyperprothrombinämie könnte eine Mehrproduktion durch

Abb. 2



die Leber in Frage kommen. Die bereits erwähnte allgemeine Steigerung der Leberfunktionen in der Gravidität, die mit einer Vergrößerung der Leber einhergeht, spricht für diese Annahme. Es muß aber auch eine K-Hypervitaminose in Betracht gezogen werden. Koller (S. 54) konnte geringe Verkürzungen (bis 3 Sekunden) der Prothrombinzeit durch hohe Dosen von Vitamin K erzeugen. Eine erhöhte Produktion von Vitamin K durch die Darmbakterien ist bis jetzt nicht nachgewiesen worden, auch nicht eine vermehrte Resorption. Jedoch ist die Möglichkeit einer Umwandlung (Kuhn) des in der Plazenta gespeicherten Vitamins E in ein Produkt mit K-ähnlicher Wirkung nicht von der Hand zu weisen.

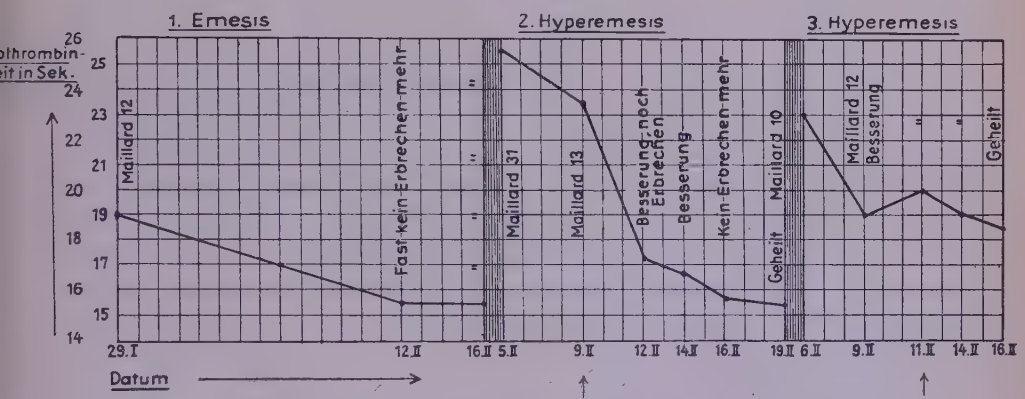
III. Die Prothrombinzeit bei einigen nicht normal verlaufenden Schwangerschaften

1. Bei Emesis und Hyperemesis

Das Schwangerschaftserbrechen ist ein Zustand, dessen Ätiologie immer noch nicht genau abgeklärt ist. Der Annahme einer Schwangerschaftstoxikose stellt sich die Entstehung auf psychogener Basis gegenüber. Die patho-

logisch-anatomischen Befunde bei tödlich verlaufenden Fällen, die von einfacher Fettinfiltration und fettiger Degeneration bis zu Nekroseherden und Verkleinerung der Leber im Sinne einer akuten gelben Leberatrophie gehen (nach Halban-Seitz Bd. 7/1, 776), zeigen die Bedeutung der Leber für dieses Krankheitsbild. Ob die Leberbeteiligung als Ursache oder als Folge der Hyperemesis zu betrachten ist, bleibe dahingestellt. Auf jeden Fall ist auch die psychische Komponente zu berücksichtigen. Aus den anatomischen Befunden darf man schließen, daß auch in den gutartig verlaufenden Fällen anatomische Leberveränderungen da sind. Diese Annahme wird durch das klinische Bild gestützt. Urobilin und Urobilinogen sind im Urin vermehrt, ebenso die Ketonkörper. Bilirubin kann im Blute vermehrt sein und auch im Harn auftreten. Der Maillardsche Koeffizient[1]), der über den Amino-

Abb. 3



Berichtigung: Beim Datum 9. II. (2. Kurve) lies statt Maillard 13: Maillard 29 und statt 11. II.: 12. II.

säurenabbau Aufschluß gibt, ist charakteristischerweise bei Hyperemesis um so höher, je schlechter der Zustand ist. All diese, auf die Leber hinweisenden Befunde, warfen die Frage auf, ob die Hyperemesis den gewöhnlichen Verlauf der Prothrombinzeit in der Schwangerschaft nicht beeinflusse.

Die Untersuchungen wurden an einem spitalbedürftigen Fall von Emesis und 2 Fällen von Hyperemesis durchgeführt. Es stellte sich nun heraus, daß auf der Höhe der Erkrankung eine starke Verlängerung der Prothrombinzeit eintritt. Die in Abb. 3 dargestellten Kurven zeigen den Verlauf der Prothrombinzeit bei den hier untersuchten Fällen. Die 3 Patientinnen befanden sich am Beginn der Gravidität.

Bei allen 3 Patientinnen war die Prothrombinzeit am längsten beim Eintritt ins Spital, d. h. am Höhepunkt der Erkrankung. Während sich der Zustand im Verlaufe einiger Tage besserte, sank auch die Prothrombinzeit, zum Teil auf für den Anfang der Gravidität recht niedrige Werte.

[1]) Maillardscher Koeffizient = Verhältniszahl von Aminosäuren-N zu Harnstoff-N im Urin.

Der Maillardsche Koeffizient verhielt sich beim ersten und dritten Fall an der obern Grenze von 12 (Normalwert 7), während er bei Fall 2, der der schwerste war, parallel der Prothrombinzeit verlief. Als diese den Wert von 25,5 Sekunden erreichte, betrug der Koeffizient 31, bei 23,5 Sekunden 29, und als die Prothrombinzeit normal wurde, sank jener auf 10.

Prothrombin ist im Blute von Emesis- und Hyperemesiskranken also vermindert. Als Ursache wird man nicht einen Mangel an Vitamin K annehmen müssen, es handelt sich ja weder um eine Störung der Fettresorption, noch um ungenügende Bildung durch die Darmflora, sondern eine toxische Leberschädigung. Der parallele Verlauf von Prothrombinzeit und Maillard-Koeffizient deutet darauf hin, daß die beiden entsprechenden Leberfunktionen, Prothrombinbildung und Abbau von Aminosäuren, sich gleichzeitig verschlimmern und bessern.

2. Die Prothrombinzeit bei Pyelitis gravidarum

Auch bei dieser Schwangerschaftserkrankung kann man Störungen finden, die auf die Leber hinweisen. Leichter Ikterus wird öfters beobachtet. Es wurden 6 Fälle untersucht. Eine Veränderung der Prothrombinzeit, die mit der Pyelitis in Zusammenhang gestanden wäre, ließ sich nicht feststellen. Die Werte entsprachen dem jeweiligen Schwangerschaftsmonat, in dem sich die Patientinnen befanden. Es muß jedoch betont werden, daß bei allen 6 Fällen die Pyelitis komplikationslos verlief, und keine Leberstörungen vorlagen. Im Zeitpunkt der Untersuchung waren die Patientinnen mit einer Ausnahme fieberfrei.

IV. Untersuchungen im Wochenbett

An 21 Patientinnen wurde die Prothrombinzeit vor oder während der Geburt bestimmt und im Verlaufe des Wochenbetts verfolgt. Tab. 2 faßt die Untersuchungsresultate zusammen.

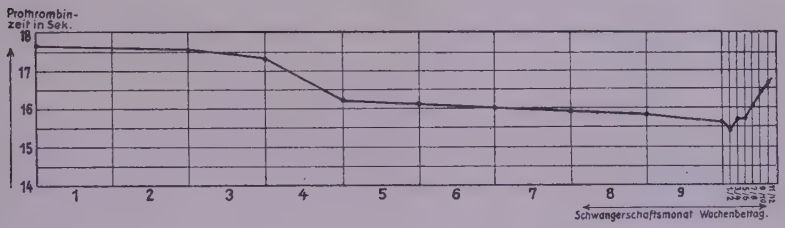
Vergleicht man die verschiedenen Mittelwerte miteinander, so bemerkt man, daß nach der Geburt die Prothrombinzeit vom zweiten Tag an allmählich wieder ansteigt. Bei mehr als einem Drittel der Wöchnerinnen ist zuerst noch ein weiteres Absinken der Prothrombinzeit zu beobachten, was sich auch im Mittelwert kundtut. In Abb. 4 sind die Mittelwerte aus den Untersuchungen an den verschiedenen Wochenbettstagen, anschließend an die Schwangerschaftskurve, graphisch aufgetragen.

Stellt man für jede Wöchnerin aus den an den verschiedenen Wochenbettstagen gemessenen Prothrombinzeiten eine eigene Kurve auf, so zeigen 13 von den 21 untersuchten Frauen einen gleichsinnig ansteigenden Verlauf ihrer Kurve (Wöchnerin A, D, F, G, H, J, K, L, O, P, R, S, V). Bei dreien fällt die Kurve nach anfänglich typischem Verlauf wiederum ab (Wöchnerin C, T, U). Bei Patientin T wurde wegen starkem Blutverlust bei der

Tabelle 2

Wöchnerin	Alter	Geburtenzahl	Hgl. am 4. Tag in %	Blutverlust bei der Geburt in g	Prothrombinzeit in Sekunden am						
					Tag der Geburt	1./2. Tag	3./4. Tag	5./6. Tag	7./8. Tag	9./10. Tag	11./12. Tag
A	24	1	73	20	17	16,333	17	—	17,75	—	—
B	27	2	—	40	15,25	17,75	—	16,333	—	16,75	—
C	27	2	80	80	16	16	16,125	—	17,75	15,333	—
D	23	2	75	10 bis 200	15	15	15,375	—	15,25	—	—
E	23	1	80	120	15,25	14,5	14,625	—	14,5	—	—
F	33	1	80	150	14,75	14,5	15	15,625	14,875	15,5	—
G	27	2	78	70	14	13,375	15,375	15,5	—	16,75	17,875
H	30	2	86	150	16,5	14,75	—	14,875	16	16,5	—
I	23	1	80	40	16,25	—	16	15,125	16	17,75	—
K	17	1	75	400	13,5	13	15	15,5	—	15,5	16
L	18	1	70	210	16,333	14,75	—	15	15,75	15,5	16
M	25	1	70	320	15,5	16,333	15,125	—	16,25	16	16,75
N	32	1	70	240 200 bis 400	16	17,166	—	16,16	14,5	14,25	—
O	15	1	60	230	16,25	16,75	16,25	16,875	17,5	—	17,75
P	22	1	60	350	15,25	—	16	—	16,666	17,75	17,375
Q	23	1	65	400	16,25	17	16,25	17	17,75	—	15,5
R	24	1	80	260	15,5	17,125	18	—	18	—	—
S	19	1	80	520	15,5	14,25	15	15,875	15,5	—	—
T	37	2	45	1500 üb.	16	14,75	—	16,166	16,666	—	15,5
U	38	1	65	480 400	15,5	15	15,25	16,333	—	20,5	16,75
V	45	3	70	420	14,5	—	15	14,666	14,75	16	—
Mittelwerte					**15,52**	**15,46**	**15,71**	**15,78**	**16,19**	**16,46**	**16,61**

Abb. 4



Geburt (1500 g) eine Bluttransfusion gemacht. Vor der Geburt betrug ihre Prothrombinzeit 16 Sekunden, am ersten Wochenbettstag war sie auf 14,75 Sekunden gefallen. Diese Verkürzung war auffallend. Hunakosi hat gefunden, daß durch Bluttransfusionen die Gerinnungszeit vorübergehend verkürzt wird, wobei konserviertes Blut stärker wirken soll als frisches. Dasselbe berichten Karabin, Udesky und Seed von der Prothrombinzeit nach Transfusion von konserviertem Zitratblut. Diese Untersuchungsresultate werden durch den vorliegenden Fall bestätigt. Die nachträglichen Schwankungen der Prothrombinzeit im Wochenbett bei dieser Patientin sind vielleicht ebenfalls eine Folge der Transfusion.

Bei Patientin U trat zwischen dem 5. und 9. Tag eine Endometritis mit Fieber über 38° auf. Die Prothrombinzeit stieg dabei von 16,3 Sekunden am

5. Tag auf 20 Sekunden am 9. Tag an, um nach Fieberabfall am 11. Tag wieder auf 16,75 abzufallen. Zwei Tage später betrug sie sogar nur noch 14.5 Sekunden. Dieser Fall gab die Veranlassung, etwas näher auf die Beziehungen zwischen Prothrombinzeit und Fieber einzugehen, was in einem spätern Kapitel erörtert werden wird.

Es bleiben noch die Kurven von 5 Wöchnerinnen zu besprechen. Zwei davon zeigen sinkende Prothrombinzeiten bis zum Spitalaustritt. Man kann hier annehmen, daß die Phase des Steigens erst nach dem 12. Tag einsetzte (Wöchnerin E und N). Zwei weitere Kurven nehmen einen etwas schwankenden Verlauf, jedoch ist die Tendenz zum Steigen deutlich (Wöchnerin B und M). Einen ganz atypischen Kurvenverlauf zeigte nur die Patientin Q, die länger als 12 Tage beobachtet wurde. Nach anfänglichem Anstieg der Prothrombinzeit sank diese mit Eintritt einer Hypergalaktie von 17,75 auf 14,6 Sekunden. Dasselbe wiederholte sich nach einer Woche ansteigender Prothrombinzeit beim erneuten Auftreten einer Milchstauung. Ob hier die Hypergalaktie für die Schwankungen verantwortlich zu machen ist, kann nicht entschieden werden, da Kontrollfälle fehlen.

Von den untersuchten Wöchnerinnen erreichte die Hälfte bis zum 12. Tag annähernd normale Werte von 17 Sekunden und darüber, während der Mittelwert aus allen am 12. Tag gemachten Messungen die normale Prothrombinzeit noch nicht einholt. Nach Thordarson soll die Prothrombinzeit im Laufe der 2. und 3. Woche zur Norm zurückkehren.

Alle Wöchnerinnen, die mehr als 12 Tage beobachtet werden konnten, mußten aus einem besondern Grunde länger im Spital bleiben und kamen für die Untersuchung des normalen Wochenbetts nicht in Frage.

Aus den Untersuchungen geht hervor, daß der Prothrombingehalt des Bluts, der in der Schwangerschaft angestiegen ist, im Verlaufe des Wochenbetts wiederum sinkt. Schwankungen kommen vor, doch beruhen sie meist auf einer Komplikation des Puerperiums, auf die nicht näher eingegangen wird. Die Ursache der gesteigerten Leistung der Leber, das Wachsen des neuen Organismus im mütterlichen Körper, fällt nach der Geburt weg, und die Funktion der Leber kehrt in ihre normalen Grenzen zurück.

V. Prothrombinzeit und Geburtsblutung

Wie wir gesehen haben, spielt Prothrombin für Gerinnung und Blutstillung eine große Rolle. Wenn eine Hypoprothrombinämie ein gewisses Maß erreicht hat, so können hämorrhagische Diathesen auftreten. Die kritische Prothrombingrenze für das Einsetzen von Blutungen wird von Koller mit 20% vom Normalgehalt angegeben. (Dies würde nach unserer Berechnung einer Prothrombinzeit von 45—50 Sekunden entsprechen.) Als Beispiel sei der Okklusionsikterus erwähnt. Bei genügend langer Dauer der Gelbsucht tritt regelmäßig infolge völliger K-Avitaminose (Fettresorptionsstörung

durch Mangel an Gallensäuren) eine starke Verminderung des Prothrombins auf, die mit Blutungen einhergehen kann. Für das Einsetzen der Hämorrhagie scheinen jedoch noch gewisse Gefäßfaktoren wichtig, da man nicht bei jeder Hypoprothrombinämie von 20% eine hämorrhagische Diathese sieht.

Der Geburtsvorgang ist regelmäßig mit einem gewissen Blutverlust verbunden. Für die Stillung dieser Geburtsblutung spielt die Gerinnung zwar eine untergeordnete Rolle. Den Hauptteil daran leistet die Gebärmutter. Durch die starke Kontraktion ihrer Muskulatur nach der Geburt komprimiert sie die offenen Gefäße der Plazentarstelle, die meistens die Ursache der Geburtsblutung sind. Für die Stillung der Rißblutungen, die beim Geburtsvorgang nicht so selten vorkommen, ist die Blutgerinnung jedoch von Bedeutung. Es war daher die Frage, ob eine Beziehung bestehe zwischen Blutverlust bei der Geburt und Prothrombinzeit, zu erörtern.

In Tab. 2 sind die untersuchten Fälle in drei Gruppen zusammengestellt. In der ersten sind die Blutverluste bis 200 g, in der zweiten die von 200 bis 400 g und in der dritten diejenigen über 400 g eingeordnet. Ein Zusammenhang mit der Prothrombinzeit läßt sich nicht feststellen. Sie zeigt keinerlei Verlängerung bei den Fällen mit großer Blutung.

Auch zwischen Hämoglobinwert und Prothrombinzeit ist keine Beziehung zu finden, weder in der Schwangerschaft, noch im Wochenbett.

Die durchwegs gefundene Vermehrung des Prothrombins in der Schwangerschaft könnte in dem Sinne gedeutet werden, daß die Gerinnung sich verbessert im Hinblick auf einen sicher zu erwartenden Blutverlust. Warum jedoch der Hauptsprung schon im 4. Monat erfolgt, ist damit nicht erklärt. Eine einleuchtendere Deutung der Prothrombinvermehrung wird im nächsten Kapitel erörtert werden.

VI. Die Prothrombinzeit im arteriellen und venösen Nabelschnurblut

Aus den Untersuchungen verschiedener Autoren geht hervor, daß der Prothrombingehalt des Nabelschnurbluts vermindert ist (Brinkhous, Smith und Warner; Norris und Rush; Javert und Moore; Koller). Es steht dies in auffallendem Gegensatz zu dem erhöhten Prothrombingehalt der Mutter.

Als Entstehungsort des Prothrombins beim Kinde kommt vor allem die Leber in Frage. Koller (S. 111) nimmt zur Erklärung der Hypoprothrombinämie des Neugeborenen sowohl einen Mangel an Vitamin K, als auch eine noch nicht genügend ausgebildete Leberfunktion an. Die Verstärkung der transitorischen Hämophilie des Neugeborenen in den ersten Lebenstagen zeigt, daß irgend etwas, was dem Kinde vorher geliefert wurde, nach der Geburt fehlt. Vor allem wird man an das Vitamin K denken, denn an diesem mangelt es dem Kinde in den ersten Lebenstagen, da seine Darmflora sich

erst bilden muß. Große Dosen von Vitamin K bringen auch prompt den verminderten Prothrombinspiegel des Neugeborenen auf normale Werte. Daß es Dosen braucht, die denen für Erwachsene nahekommen, spricht nach Koller (S. 111) für die noch unterwertige Leberfunktion. Van Creveld, Fitzgerald und Webster fanden nun bei Verabreichung von K-Vitamin an Schwangere kurz vor der Geburt niedrige Prothrombinzeiten im Nabelschnurblut und schlossen daraus, daß Vitamin K vom mütterlichen Kreislauf in den fötalen abgegeben werde. Durch Gaben von Vitamin K an die Mutter vor der Geburt suchten sie die Hypoprothrombinämie des Neugeborenen therapeutisch zu beeinflussen. Koller (S. 108) konnte bei seinen Versuchen keinen Unterschied der Prothrombinzeiten im Nabelschnurblut von behandelten und unbehandelten Fällen sehen.

Es ließe sich auch denken, daß die Prothrombinvermehrung bei der Mutter einem Ausgleich des Defizits des Fötus dienen könnte. Die relative Leberinsuffizienz des Kindes (Koller; Javert und Moore) und die Steigerung seiner Hypoprothrombinämie nach der Geburt lassen sich auch in diesem Sinne auswerten. Zur Abklärung dieser Frage wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

Bei 10 Neugeborenen wurde im arteriellen und venösen Nabelschnurblut die Prothrombinzeit bestimmt und auf eventuelle Unterschiede geachtet. Das arterielle Blut wurde unmittelbar nach Durchtrennung des Nabelstranges von der kindlichen Seite aufgefangen, das venöse gewann man aus der plazentaren Seite. In Tab. 3 sind die Ergebnisse zusammengestellt.

Tabelle 3

Kind	A	B	C	D	E	F	G	H	I	K
Prothrombinzeit: im arteriellen Nabelblut	20,5	18,625	18,75	21,75	17,25	18,5	18,75	18	15	20
im venösen Nabelblut	20	17,75	18,5	21	17,25	17,5	18,5	18,33	15,25	19,5
im Blut der Mutter .	16	16	15,25	15,5	14,75	13,5	16,33	14	16,5	14,5

Der Mittelwert für arterielles Blut beträgt 18,7 Sekunden, derjenige für venöses 18,3. Die beiden Mittelwerte differieren in der Tat um 0,4 Sekunden. Sieben Fälle zeigen im arteriellen Blut eine längere Prothrombinzeit, bei einem ist sie gleich wie im venösen und bei zweien ist sie im venösen Blut länger. Daraus ergibt sich, daß im allgemeinen mehr Prothrombin im venösen Nabelstrangblut vorhanden ist als im arteriellen. Die Differenz ist scheinbar gering. Wenn man aber bedenkt, daß ununterbrochen mit dem Kreisen des Blutes Prothrombin zum Kinde fließt, so darf man kaum einen größeren Unterschied erwarten.

Stellt man sich nun die Frage nach der Herkunft des Prothrombinüberschusses im venösen Nabelschnurblut, so sind zwei Möglichkeiten zu er-

wägen. Die erste ist der Übertritt von Prothrombin aus dem mütterlichen Kreislauf in den fötalen. Prothrombin gehört zu den Eiweißkörpern. Allgemein wird angenommen, daß diese die Plazenta nicht passieren. Es gibt aber eine sicher bewiesene Ausnahme, die Immunkörper. Zur Erklärung ihres Übertrittes nahm Wegelius eine aktive Tätigkeit des Protoplasmas der Zottenepithelien an. In seinen Tierversuchen war der Antikörpertiter im Blute der Jungtiere sogar höher als beim Muttertier. Nach anderen Autoren ist der Gehalt an Immunkörpern im Jungtier geringer und abhängig von der Konzentration im mütterlichen Blut. Es ist also denkbar, daß Prothrombin aus dem mütterlichen Blute geliefert wird, wobei den Zottenepithelien eine aktive Rolle zugeschrieben werden muß. In diesem Zusammenhang muß auf den bei über einem Drittel der in Abschnitt IV untersuchten Wöchnerinnen beobachteten weiteren Abfall der Prothrombinzeit über die Geburt hinaus verwiesen werden. Der Prothrombingehalt der Mutter hat sich in diesen Fällen noch nach der Geburt vermehrt. Als Ursache ist der Wegfall des bis dahin Prothrombin aufnehmenden Kindes in Betracht zu ziehen.

Die zweite Möglichkeit der Erklärung des Prothrombinüberschusses im venösen Nabelschnurblut ist die Bildung von Prothrombin in der Plazenta selbst. Der Aufbau arteigener fötaler Eiweißkörper aus niederen Bausteinen in der Plazenta ist bekannt. Die unspezifischen Bausteine stammen aus dem Blute der Mutter und werden zum Teil aus höheren Eiweißkörpern durch die Fermente der Plazenta abgebaut. Goldmann und Veraldo sehen die Plazenta sogar als früheste fötale Bildungsstätte des Hämoglobins an.

Die Vermehrung des Prothrombins während der Schwangerschaft und der auffallende Sprung im 4. Monat (siehe Abschnitt II) zur Zeit der Plazentation, lassen eher auf die erste Möglichkeit schließen. Javert und Moore zogen aus der Tatsache, daß die Prothrombinwerte im kindlichen und mütterlichen Blut stark differierten, den Schluß, daß Prothrombin die Plazenta nicht passiere. Sie fanden für das mütterliche Blut einen Durchschnittswert von 77,8%, für das kindliche von 23,5% Prothrombin. Bei den vorliegenden Untersuchungen konnte diese große Differenz nicht bestätigt werden. Auch war der Prothrombingehalt der Mutter bei uns größer als 100%. Die längste Prothrombinzeit im Nabelschnurblut, die gefunden wurde, war 26 Sekunden bei einem hier nicht erwähnten Fall. Dies entspricht nach unseren Verdünnungsreihen ungefähr 50% Prothrombin. Die meisten der untersuchten Neugeborenen zeigten etwas über dem Normalwert stehende Zeiten von 18—21 Sekunden, was einem Prothrombingehalt von mehr als 50% entspricht. Daß die Differenz zwischen mütterlichem und kindlichem Blut bei der Geburt besteht, hat sich auch bei unseren Versuchen bestätigt, doch möchte man diesen Unterschied gerade in umgekehrtem Sinne, für einen Ausgleich zwischen Mutter und Kind verwerten. Das Prothrombindefizit des Fötus, das eine Folge der noch unterwertigen Leberfunktion ist, wird von der Mutter ausgeglichen.

Bei den 3 Neugeborenen, bei denen die Prothrombinzeit im arteriellen Nabelschnurblut entweder gleich oder kürzer war als im venösen, fällt auf, daß sie relativ kurze Werte zeigen. Das Prothrombindefizit ist bei ihnen nicht groß, im Falle I ist die Prothrombinzeit sogar kürzer als die der Mutter.

Aus den Untersuchungen geht hervor, daß im fötalen Blut ein Mangel an Prothrombin besteht, während im mütterlichen ein Überschuß vorhanden ist. Im venösen Nabelschnurblut ist der Prothrombingehalt größer als im arteriellen, was zu der Annahme berechtigt, daß Prothrombin von der Mutter auf das Kind übergeht.

VII. Einige Beobachtungen über die Wirkung von Fieber auf die Prothrombinzeit

Bei einer Wöchnerin, bei der die Kurve der Prothrombinzeit zuerst normalen Verlauf zeigte, fiel der Anstieg von 16,3 auf 20,5 Sekunden nach Fieber über 38° auf (Tab. 2, Fall U). Die Ursache der Temperatursteigerung war eine Endometritis puerperalis. Nach 4 Tagen war die Prothrombinzeit nur noch 14,5 Sekunden, das Fieber war verschwunden. Eine andere Wöchnerin machte am 3. Wochenbettstag eine Angina durch mit 38,5° Fieber. Die damals gemessene Prothrombinzeit betrug 18 Sekunden. Zwei Tage später, als die Patientin fieber- und beschwerdefrei war, war sie auf 16,25 Sekunden gesunken. Bei einem weiteren Fall von Endometritis puerperalis stieg die Prothrombinzeit nach einigen fieberhaften Tagen von 16 auf 18 Sekunden, um nach Temperaturabfall wieder auf 16 zu sinken.

Diese Befunde waren so auffallend, daß auch einige nichtgravide Kranke mit Fieber untersucht wurden. Diese Fälle sind in Tab. 4 aufgeführt.

Tabelle 4

Datum	Patientin	Alter	Zustand	Temperatur Grad	Prothrombinzeit Sekunden
23. I. 42	AA	32	Inzidierter Douglasabszeß	39,7	19,5
23. I. 42	BB	25	Portiokarzinom nach Einlage von Radium	38,0	18,5
2. III. 42	CC	31	Totalexstirpation des Uterus (3. Tag nach Operation)	38,2	19,3
2. III. 42	DD	32	Pneumokokkensepsis nach Douglasabszeß	38,3	19,875
2. III. 42	EE	58	Vulvakarzinom (Röntgenbestrahlung)	38,1	20,25

Der Mittelwert aus diesen 5 Fällen mit Fieber über 38° beträgt 19,5 Sekunden. Der Mittelwert bei Normalen war 17,65 Sekunden.

Einzelwerte über 19 Sekunden haben wir gelegentlich auch bei normalen

Personen gefunden. Es ist jedoch auffallend, daß sämtliche fiebernden Patienten so hohe Werte erreichen. Ob nun diese Verlängerung der Prothrombinzeit, d. h. diese Verminderung des Prothrombins[1]), auf dem schlechten Allgemeinzustand der Patientinnen beruhte, der zufällig bei allen eine leichte Leberschädigung hervorrief, oder ob es sich um einen spezifischen Schaden der Leberfunktion durch die Hyperthermie handelt, läßt sich an Hand der wenigen Fälle nicht entscheiden. Dazu wird es weiterer Untersuchungen, die den Rahmen dieser Arbeit überschreiten, bedürfen.

Zusammenfassung

1. Die Bedeutung des Prothrombins (das durch die Prothrombinzeit gemessen wird) für die Gerinnungsvorgänge wurde erörtert, unter Hinweis auf die Theorie der Blutgerinnung. Auf die Beziehungen von Prothrombin zu Vitamin K und Leber wurde verwiesen und der Einfluß einer in der Schwangerschaft geänderten Lebertätigkeit für die Prothrombinzeit erwogen. Die für die physiologische Hypoprothrombinämie des Neugeborenen maßgebenden Faktoren wurden erläutert.

2. Es wurde eine Methode zur Bestimmung der Prothrombinzeit geschildert, die eine Kombination der Methoden von Quick und Fiechter darstellt.

3. Die Prothrombinzeit wurde während Schwangerschaft und Wochenbett untersucht. Sie sinkt im Laufe der Schwangerschaft. Eine sprungweise Verminderung findet im 4. Monat statt. Vom 2. Wochenbettstag an steigt sie wiederum an. Am 12. Tag nach der Geburt hat die Hälfte der Wöchnerinnen normale Werte erreicht.

4. Bei Hyperemesis wurde die Prothrombinzeit um so stärker verlängert gefunden, je schwerer die Erkrankung war. Der Maillard sche Koeffizient zeigte einen der Prothrombinzeit parallelen Verlauf. Beides weist auf die toxische Leberschädigung hin.

5. Bei Pyelitis gravidarum ließ sich keine Veränderung der Prothrombinzeit feststellen.

6. Zwischen dem Blutverlust bei der Geburt und der Prothrombinzeit war kein Zusammenhang nachzuweisen. Ebenfalls standen die Hämoglobinwerte während Schwangerschaft und Wochenbett in keiner Beziehung zu ihr.

7. Die Hypoprothrombinämie des Neugeborenen wurde durch Messung der Prothrombinzeit im Nabelschnurblut bestätigt. Die Prothrombinvermehrung bei der Mutter während der Schwangerschaft steht in auffallendem Gegensatz dazu.

Im venösen Nabelschnurblut wurde die Prothrombinzeit meist kürzer gefunden als im arteriellen. Für die daraus folgende Vermehrung des Prothrombins im venösen Nabelstrangblut gibt es zwei Erklärungen:

[1]) Es kann sich auch um Bildung von Antithrombinen handeln.

a) Übertritt von Prothrombin von der Mutter auf das Kind während der Gravidität.

b) Bildung von Prothrombin in der Plazenta.

Es wurden einige für die erste Erklärung sprechenden Argumente angeführt.

8. Am Schlusse wurden einige Beobachtungen über die Wirkung von Fieber auf die Prothrombinzeit erwähnt. Diese wurde bei Fieber verlängert gefunden. Ob es sich um eine spezifische Wirkung der Hyperthermie auf die Leberzelle handelt, läßt sich an Hand der wenigen Beispiele nicht entscheiden.

Schrifttum

Abbott, W. E. und Holden, W. D., Amer. J. Surg. 1941, Bd. 53, S. 215—218. — Almquist, H. J., zit. nach Koller, S. 110. — Andrus, W. D. W., Lord, J. W. und Moore, R. A., Surgery 1939, Bd. 6, S. 899—900. — Arthus, M., zit. nach Wöhlisch. — Blot und Tarnier, zit. nach Guggisberg, S. 29. — Brinkhous, K. M., Smith, H. P. und Warner, E. D., zit. nach Koller, S. 98. — Cohen und Chargaff, zit. nach Howell. — van Creveld, S., Nederland. Tijdschr. Geneesk. 1940, Bd. 84, S. 3446—3454. — Dam, H., Z. Vitaminforsch. 1939, Bd. 8, S. 248. — Dam und Glavind, zit. nach Koller, S. 35. — Drinker, zit. nach Howell. — Fiechter, N., Mschr. Geburtsh. 1940, Bd. 111, S. 1. — Fitzgerald, J. E. und Webster, A., Ref. Chem. Abstr. 1941, Bd. 35, S. 168. — Glanzmann, E., Steiner, H. und Keller, H., Schweiz. med. Wschr. 1940, Bd. 70, S. 1243. — Goldmann und Veraldo, zit. nach Halban-Seitz 1929, Bd. 6/1, S. 205. — Guggisberg, H., Karlsbader ärztl. Vortr. 1929, Bd. 10, S. 22. — Halban-Seitz, Biologie und Pathologie des Weibes. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien. — Hammarsten, O., zit. nach Wöhlisch. — Hasse; Dienst; Kaboth; Kraut, zit. nach Halban-Seitz 1929, Bd. 7/1, S. 656. — Hause, W. A. und Tocantins, L. M., Ref. Chem. Abstr. 1941, Bd. 35, S. 2195. — Heubner, Handbuch der norm. und pathol. Physiologie, Bd. 16/2. — Hofbauer, zit. nach Guggisberg. — Howell, W. H., J. Amer. Med. Assoc. 1941, Bd. 117, S. 1059. — Hunakosi, K., Ref. Chem. Abstr. 1941, Bd. 35, S. 4429. — Javert, C. O. und Moore, R. A., Amer. J. Obst. and Gyn. 1940, Bd. 40, S. 1022—1025. — Karabin, J. E., Udesky, H. und Seed, L., Surg., Gyn. and Obst. 1941, Bd. 73, S. 10. — Koller, F., Das Vitamin K und seine klinische Bedeutung. Georg Thieme, Leipzig 1941. — Koller, F. und Fiechter, N., Schweiz. med. Wschr. 1940, Bd. 70, S. 136. — Kuhn, R., Naturwiss. 1939, Bd. 27, 518. — Landsberg, zit. nach Halban-Seitz 1929, Bd. 6/2, S. 702. — Lenggenhager, K., Helv. med. acta 1940, Bd. 7, S. 262—318. — Mann, F. O., J. Amer. Med. Assoc. 1941, Bd. 117, S. 1579. — Mann und Magath, Arch. Int. Med. 1922, Bd. 30, S. 73. — Norris, R. F. und Rush, A., Surg., Gyn. and Obst. 1940, Bd. 70, S. 1006. — v. Pallos, K., Arch. Gynäk. 1940, Bd. 170, S. 372. — Pekelharing, C. A., zit. nach Wöhlisch. — Quick, A. J., 1. zit. nach Koller, S. 39, 2. zit. nach Koller, S. 139. — Schmidt, A., zit. nach Wöhlisch. — Seegers, W. H., zit. nach Howell. — Sheely, R. F., J. Amer. Med. Assoc. 1941, Bd. 117, S. 1603. — Smith, zit. nach Howell. — Tanturi, C. A. und Banfi, R. F., Ref. Chem. Abstr. 1941, Bd. 35, S. 174. — Thordarson, O., Ref. Schweiz. med. Wschr. 1941, Bd. 71, Nr. 51. — Warner, E. D., Brinkhous, K. M. und Smith, H. P., zit. nach Koller, S. 37. — Wegelius, zit. nach Halban-Seitz 1929, Bd. 6/1, S. 207. — Wöhlisch, E.: Ergebnisse der Physiologie 1929, Bd. 28, S. 443—624.